



Les bases chimiques de l'allergie de contact

Chemical bases of contact allergy

J.-P. Lepoittevin

UMR 7177 UdS, CNRS, laboratoire de dermatochimie, institut de chimie, université de Strasbourg, 4, rue Blaise-Pascal, 67081 Strasbourg cedex, France

Résumé

La chimie joue un rôle central dans la physiopathologie de l'allergie de contact que ce soit durant le franchissement de la barrière cutanée, le métabolisme des xénobiotiques, la formation du complexe antigénique haptène-protéine ou la reconnaissance des peptides antigéniques par les récepteurs des lymphocytes T. Nous allons voir comment une molécule de faible poids moléculaire peut réagir avec les protéines de l'épiderme ou de l'épithélium bronchique, pour former un antigène complet qui sera pris en charge par le système immunitaire et pourra conduire à une sensibilisation.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie de contact ; Haptène ; Prohaptène ; Préhaptène ; Liaison chimique ; Métabolisme ; Xénobiotique

Abstract

Chemistry plays a major role in the physiopathological mechanism of allergic contact dermatitis either during the skin barrier crossing, the metabolism of xenobiotics, the formation of the antigenic hapten-protein complex or the recognition of antigenic peptides by T-lymphocyte receptors. We will discuss how a low molecular weight molecule can react with epidermal or bronchial proteins to form a complete antigen that will activate the immune system potentially leading to a sensitization.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords : Contact allergy; Hapten; Prohapten; Prehapten; Chemical bond; Metabolism; Xenobiotic

1. Introduction

La chimie joue un rôle central dans la physiopathologie de l'allergie de contact [1] que ce soit durant le franchissement de la barrière cutanée, le métabolisme des xénobiotiques, la formation du complexe antigénique haptène-protéine ou la reconnaissance des peptides antigéniques par les récepteurs des lymphocytes T [2].

Nous allons voir comment une molécule de faible poids moléculaire peut réagir avec les protéines de l'épiderme ou de l'épithélium bronchique, pour former un antigène complet qui sera pris en charge par le système immunitaire et pourra conduire à une sensibilisation.

2. Quelques rappels

Les haptènes sont de petites molécules de poids moléculaire généralement inférieur à 1000 Da qui peuvent interagir avec les macromolécules biologiques pour former des liaisons plus ou moins fortes [1]. Ces liaisons, encore appelées liaisons chimiques, résultent d'interactions électroniques entre les atomes et sont principalement caractérisées par leur niveau d'énergie qui représente la stabilité de la liaison (Fig. 1). Généralement on distingue les liaisons dites faibles, qui mettent en jeu des énergies comprises entre quelques joules et 50 kJ par mole et qui sont donc facilement réversibles, des liaisons dites fortes qui ont des énergies supérieures à 200 kJ par mole et sont donc très stables.

2.1. Interactions faibles

Les interactions faibles vont des liaisons de van der Waals aux interactions électrostatiques. Si elles mettent en jeu des

Adresse e-mail : jplepoit@unistra.fr.

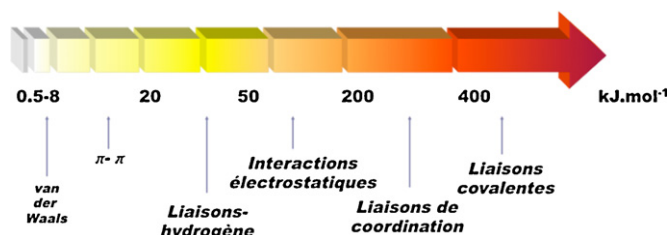


Fig. 1. Niveau d'énergie des différentes liaisons chimiques.

énergies modestes, elles n'en sont pas moins importantes dans tous les phénomènes de reconnaissance entre substrats et récepteurs de type peptide antigénique-molécule du CMH ou peptide antigénique-récepteur des lymphocytes T [2].

2.2. Interactions fortes

Les interactions fortes sont principalement les liaisons covalentes et les liaisons de coordination.

Les liaisons covalentes, qui résultent de la mise en commun de deux électrons par deux atomes, représentent la forme la plus stable des liaisons chimiques. Les énergies mises en jeu sont généralement supérieures à 400 kJ par mole et donc difficilement réversibles. Elles résultent principalement de l'interaction ou de la réaction entre un atome ou groupe d'atomes riche(s) en électrons (nucléophile) avec un atome ou groupe d'atomes pauvre(s) en électrons (électrophile). Les électrons de liaison sont alors apportés par le nucléophile et partagés avec l'électrophile.

Les liaisons de coordination représentent une autre forme de liaison stable qui se forme cette fois entre des atomes riches en électrons (azote, oxygène, soufre...) et des sels métalliques pauvres en électrons. On parlera alors plutôt de ligand que de nucléophile. Ces interactions, moins fortes que les liaisons covalentes, permettent néanmoins de stabiliser le métal et former des édifices relativement stables. Les liaisons de coordination se caractérisent par le nombre de ligands et la géométrie qu'ils adoptent autour du centre métallique. Ces deux paramètres (nombre de ligands et géométrie) dépendent de la nature du métal et de son degré d'oxydation [2]. Ainsi le cobalt (II) (Co^{2+}) forme préférentiellement des édifices tétraédriques avec quatre ligands alors que le nickel (II) (Ni^{2+}), qui peut également interagir avec quatre ligands, forme des structures plan-carré. Le chrome (III) (Cr^{3+}), quant à lui, forme principalement des édifices octaédriques avec six ligands (Fig. 2).

3. Chimie et réponse allergique

D'un point de vue « chimique », les structures biologiques (protéines, acides nucléiques, etc.) sont essentiellement des entités riches en électrons (nucléophiles) et donc capables de réagir avec les molécules électrophiles de notre environnement. Ces interactions, qui pour les molécules organiques conduisent à la formation de liaisons covalentes stables et difficilement réversibles, sont également à l'origine de réactions toxiques. Selon le site d'action de ces électrophiles, les effets peuvent être

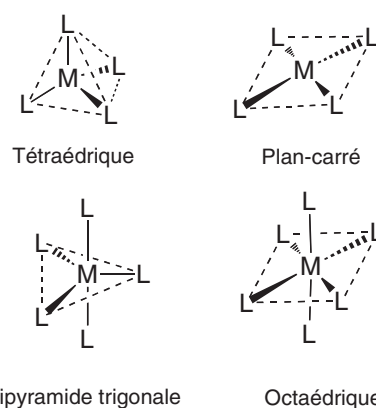


Fig. 2. Exemples de géométries de liaisons de coordination.

toxique [3], de type mutagène [4] ou allergique si la cible est l'épiderme ou l'épithélium bronchique. Dans les protéines, les chaînes latérales de nombreux acides aminés comportent des hétéroatomes riches en électrons et donc nucléophiles susceptibles de réagir avec des haptènes électrophiles [3]. La lysine et la cystéine sont les acides aminés les plus souvent cités comme cibles des électrophiles mais d'autres acides aminés contenant des hétéroatomes nucléophiles (histidine, méthionine, tyrosine, arginine, etc.) sont susceptibles de réagir avec les haptènes [5] (Fig. 3). Ainsi, il a été montré par des expériences de résonance magnétique nucléaire (RMN), que le sulfate de nickel, par exemple, interagissait avec les résidus histidine de peptides [6] et que les alcanes sulfonates de méthyle, interagissaient principalement avec les histidines et à un degré moindre avec les lysines [7].

3.1. Sélectivité chimique des haptènes pour les acides aminés

Une conséquence de la grande diversité des interactions haptènes-protéines est l'existence d'une sélectivité de l'haptène pour certains acides aminés. Il a également été montré que toutes les modifications créées sur les protéines ne sont pas antigéniques et que le potentiel sensibilisant d'une molécule est plus lié à la modification de certains résidus plutôt qu'au nombre total de modifications. Ainsi, la différence de potentiel

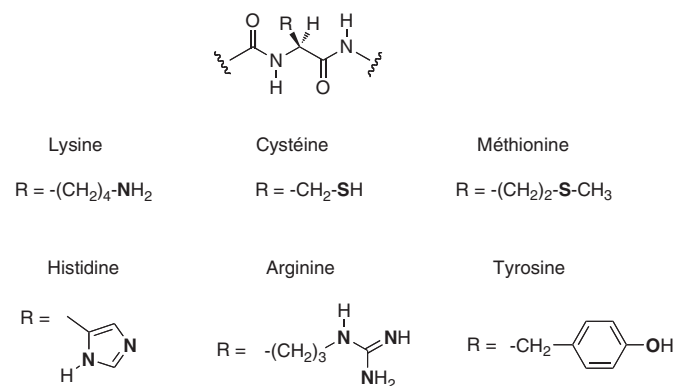


Fig. 3. Principaux résidus nucléophiles présents dans les protéines et pouvant être modifiés par des haptènes sensibilisants.

sensibilisant de deux dérivés de sultones, un sensibilisant fort et sensibilisant faible, qui ne diffèrent que par la présence d'une double liaison, s'explique plus par la modification d'un résidu lysine par le sensibilisant fort que par les nombreuses tyrosines modifiées par les deux allergènes [8,9]. La même observation peut s'appliquer à la 5-chloro-2-méthylisothiazol-3-one (MCI) et la 2-méthylisothiazol-3-one (MI), les constituants principaux du Kathon CG. Alors que les deux molécules sont très réactives vis-à-vis des résidus cystéine [10], le sensibilisant fort MCI est également capable de réagir avec les résidus lysine et histidine des protéines [11,12].

Ces différences, initialement purement chimiques, semblent néanmoins avoir un impact majeur sur l'activation et l'orientation du système immunitaire. La sélectivité du site d'hapténation est en effet directement impliqué dans la sélection de la séquence des fragments peptidiques qui seront présentés par les CPA aux lymphocytes T naïfs et donc à la sélection des récepteurs lymphocytaires. Il a également été suggéré que la densité d'épitopes formés lors de l'étape d'hapténation pourrait être liée à l'orientation Th1/Th2, une forte densité d'épitope privilégiant une orientation Th1 alors qu'une faible densité pourrait favoriser une orientation Th2 [13]. Plus récemment, en observant la réactivité de nombreux sensibilisants vis-à-vis de peptides comportant soit un résidu cystéine, soit un résidu lysine, il a été mis en évidence que les sensibilisants strictement de contact réagissaient peu avec la lysine alors que les sensibilisants respiratoires réagissaient peu avec la cystéine [14,15]. On peut donc également s'interroger sur l'influence de la sélectivité chimique cystéine/lysine dans l'orientation de la réponse allergique Th1/Th2.

4. Métabolisme, prohaptènes et préhaptènes

La peau est le siège de nombreuses réactions métaboliques qui peuvent modifier la nature chimique des molécules xénobiotiques. Ces processus métaboliques, qui ont pour principal objectif d'éliminer les xénobiotiques en les rendant hydrosolubles, peuvent dans certains cas convertir des molécules pas ou peu réactives en intermédiaires hautement électrophiles et donc réactifs vis-à-vis des macromolécules biologiques. Les processus métaboliques reposent principalement sur des systèmes enzymatiques tels que les cytochromes P-450 capables d'oxyder des molécules même peu réactives, mais les monoamine oxydases, qui peuvent convertir les amines en aldéhydes et les peroxydases qui oxydent les dérivés aromatiques riches en électrons [16], peuvent jouer un rôle important dans le métabolisme des haptènes. Toutes les molécules qui ne possèdent pas de réactivité chimique intrinsèque mais qui sont converties en électrophiles par les systèmes enzymatique du métabolisme sont appelées prohaptènes [17] et jouent un rôle important en allergie de contact en raison de leur nombre (30 % des allergènes de contact) et des intermédiaires extrêmement réactifs qu'ils forment.

Des processus non-enzymatiques, tels que la réaction avec l'oxygène atmosphérique, l'interactions avec les rayonnements ultraviolet ou avec l'oxygène présent dans les tissus peuvent également induire des changements dans la structure de

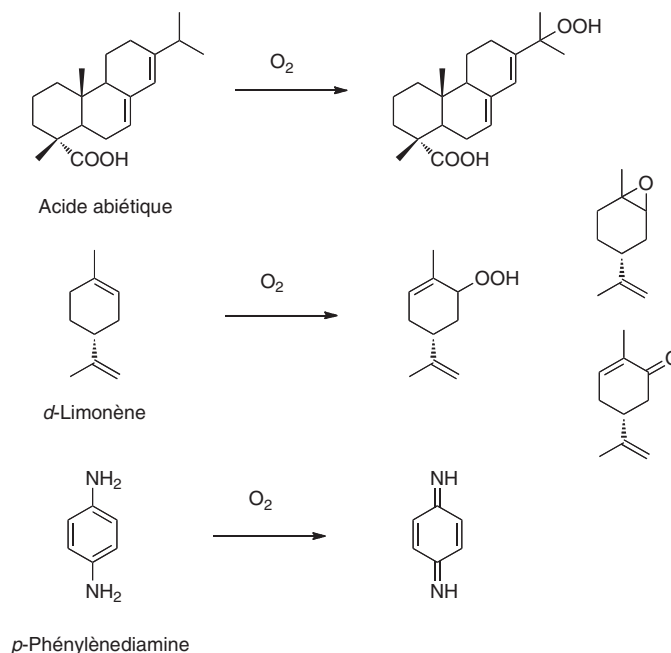


Fig. 4. Exemples de préhaptènes.

molécules et les activer en électrophiles sensibilisants. Ainsi de nombreux terpènes s'oxydent spontanément à l'air pour former des hydroperoxydes allergisants. Dans les années 1950, il a été montré que le potentiel sensibilisant de l'essence de térébenthine, utilisée comme diluant pour les vernis et peintures, était dû à des hydroperoxydes formés par oxydation à l'air d'un monoterpène le Δ^3 -carène [18]. C'est également le cas pour l'acide abiétique, le constituant majeur de la colophane, qui est converti en hydroperoxyde particulièrement réactif par contact avec l'air [4,19]. De tels mécanismes d'auto-oxydation ont été démontrés pour d'autres terpènes tels que le *d*-limonène. Ce terpène n'est pas allergisant lorsqu'il est pur mais il réagit avec l'oxygène pour former des hydroperoxydes, époxydes et cétones qui sont des allergènes forts [20] (Fig. 4).

Depuis la classification originelle en « hapènes » et « prohaptènes », les connaissances sur les mécanismes d'interactions entre les xénobiotiques sensibilisants et les protéines ont largement progressé. Récemment, d'importants efforts ont été entrepris pour développer des méthodes alternatives à l'expérimentation animale dans le cadre des nouvelles directives et réglementations européennes. Pour clarifier la classification et stimuler la recherche sur les molécules non-réactives mais sensibilisantes par modification chimique, une troisième catégorie, appelée préhaptène, a été proposée pour les molécules activées par des processus non-enzymatiques [21].

5. Conclusion

Les principes que nous venons de discuter permettent une approche rationnelle du phénomène de l'allergie aux haptènes. Bien que les interactions entre les haptènes et les protéines puissent être étudiées au laboratoire en utilisant des nucléo-

philes modèles, des peptides réactifs ou des protéines, il ne s'agit que de l'une des étapes du processus de sensibilisation.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Lepoittevin JP, Basketter DA, Goossens A, Karlberg AT. Allergic contact dermatitis: the molecular basis. Berlin/Heidelberg/New York: Springer; 1998.
- [2] Lepoittevin JP, Leblond I. Hapten-protein-T cell receptor interactions. *Eur J Dermatol* 1997;7:151–4.
- [3] Guengerich FP, Liebler DC. Enzymatic activation of chemicals. *CRC Crit Rev Toxicol* 1985;14:259–307.
- [4] Frierson MR, Klopman G, Rosenkranz HS. Structure activity relationship among mutagens and carcinogens: a review. *Environ Mutagen* 1985;8:283.
- [5] Means GE, Feeney RE. Chemical modification of proteins. San Francisco: Holden Day; 1971.
- [6] Romagnoli P, Labhardt AM, Sinigaglia F. Selective interaction of nickel with an MHC bound peptide. *EMBO J* 1991;10:1303–6.
- [7] Lepoittevin JP, Benezra C. ^{13}C enriched methyl alkanesulfonates: new lipophilic methylating agents for the identification of nucleophilic amino acids of proteins by NMR. *Tetrahedron Lett* 1992;33:3875–8.
- [8] Meschkat E, Barratt MD, Lepoittevin JP. Studies of the chemical selectivity of hapten, reactivity, and skin sensitization potency. 1. Synthesis and studies on the reactivity toward model nucleophiles of the ^{13}C -labeled skin sensitizers hex-1-ene- and hexane-1,3-sultones. *Chem Res Toxicol* 2001;14:110–7.
- [9] Meschkat E, Barratt MD, Lepoittevin JP. Studies of the chemical selectivity of hapten, reactivity, and skin sensitization potency. 2. NMR studies of the covalent binding of the ^{13}C -labeled skin sensitizers 2- ^{13}C - and 3- ^{13}C hex-1-ene- and 3- ^{13}C hexane-1,3-sultones to human serum albumin. *Chem Res Toxicol* 2001;14:118–26.
- [10] Alvarez-Sanchez R, Basketter DA, Pease C, Lepoittevin JP. Studies of chemical selectivity of hapten, reactivity and skin sensitization potency. 3. Synthesis and studies on the reactivity towards model nucleophiles of the ^{13}C -labeled skin sensitizers, 5-chloro-2-methylisothiazol-3-one (MCI) and 2-methylisothiazol-3-one (MI). *Chem Res Toxicol* 2003;16:627–36.
- [11] Alvarez-Sanchez R, Basketter DA, Pease C, Lepoittevin JP. Covalent binding of the ^{13}C -labeled skin sensitizers 5-chloro-2-methylisothiazol-3-one (MCI) and 2-methylisothiazol-3-one (MI) to a model peptide and glutathione. *Bioorg Med Chem Lett* 2004;14:365–8.
- [12] Alvarez-Sanchez R, Divkovic M, Basketter DA, Pease C, Panico M, Dell A, et al. Effect of glutathione on the covalent binding of the ^{13}C -labelled skin sensitizer 5-chloro-2-methylisothiazol-3-one (MCI) to human serum albumin: identification of adducts by NMR, MALDI-MS and nano-ES MS/MS. *Chem Res Toxicol* 2004;17:1280–8.
- [13] Hosken NA, Shibuya K, Heath AW, Murphy KM, O'Garra A. The effect of antigen dose on CD4^+ T helper cell phenotype development in a T cell receptor-alpha beta-transgenic model. *J Exp Med* 1995;182:1579–84.
- [14] Gerberick GF, Vassallo J, Bailey R, Morrall S, Lepoittevin JP. Development of peptide reactivity assay for screening contact allergens. *Toxicol Sci* 2004;81:332–43.
- [15] Gerberick F, Vassallo J, Foertsch L, Price B, Chaney J, Lepoittevin JP. Quantification of chemical peptide reactivity for screening contact allergens. *Toxicol Sci* 2007;97:417–27.
- [16] Gerberick GF, Troutman JA, Foertsch LM, Quijano M, Dobson RL, Goebel C, et al. Investigation of peptide reactivity of pro-hapten skin sensitizers using a peroxidase-peroxide oxidation system. *Toxicol Sci* 2009;112:164–74.
- [17] Dupuis G, Benezra C. Allergic contact dermatitis to simple chemicals. New York: Marcel Dekker; 1982.
- [18] Hellerstrom S, Thyresson N, Blohm SG, Widmark G. On the nature of eczematogenic component of oxidized Δ^3 -carene. *J Invest Dermatol* 1955;24:217–24.
- [19] Karlberg AT. Contact allergy to colophony. Chemical identification of allergens. Sensitization experiments and clinical experiments. *Acta Derm Venereol* 1988;68(Suppl. 139):1–43.
- [20] Karlberg AT, Shao LP, Nilsson U, Gäfvert E, Nilsson JLG. Hydroperoxides in oxidized d-limonene identified as potent contact allergens. *Arch Dermatol Res* 1994;286:97–103.
- [21] Lepoittevin JP. Metabolism versus chemical transformation or pro-versus prehapten? *Contact Dermatitis* 2006;54:73–4.